



TITLE:

第21回 近畿脳腫瘍研究会

AUTHOR(S):

CITATION:

第21回 近畿脳腫瘍研究会. 日本外科宝函 1985, 54(4): 305-313

ISSUE DATE:

1985-07-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208702>

RIGHT:

第21回 近畿脳腫瘍研究会

日 時：昭和60年3月9日（土）

会 場：京都大学楽友会館

世話人代表：半 田 肇

1) Down 症候群に合併した脳腫瘍の 1 乳児例

高槻病院 脳神経外科

山崎 駿

静岡県立こども病院 病理

浜崎 豊

Down 症候群に合併した脳腫瘍の 1 乳児例を経験したので報告する。

症例は頭囲拡大を主訴に来院した 4 カ月の女児である。低体重 (2120 g) で出生、出生直後に Down 症候群と心雑音を指摘された。生後 1 カ月の頃から発熱が間歇的にみられ、体重の増加も著しく遅れ、他方、頭囲拡大が目立つようになった。入院時所見として、Down 症候群に特有な顔貌や筋の低緊張に加えて、水頭症によると思われる大頭（頭囲 43 cm）、大泉門膨出、日没現象、などの徴候がみられた。CT スキャンでは、中脳水道閉塞による対称性脳室拡大の所見を得たので、早急に減圧処置が必要と思われ、V-P シェントを行った。術後は水頭症のコントロールが出来たにもかかわらず、意識障害が出現し、術後の追跡 CT では後頭蓋窩から基底核に伸展増大する腫瘍陰影を認め、約 3 カ月後に死亡した。死後、大泉門からの穿刺針による生検を行ったが、組織学的には扁平あるいは円柱上皮配列、粘液あるいは漿液腺組織、軟骨組織、平滑筋組織などがみられるが、いずれも成熟分化しており、奇形腫（良性 grade 1）と診断した。

Down 症候群には、多種類の合併症が報告されており、白血病に関しては合併頻度は明らかに正常小児に比べて有意に高いことが知られているが、白血病以外の新生物の合併例の報告は少なく、Miller の統計では、48,744 例の Down 症候群の中で脳腫瘍は 5 例にしかすぎず、本例のような頭蓋内奇形腫の報告は我々の調べた範囲内では、中戸らの報告がみられるのみである。

2) 小児後頭蓋窩星細胞腫 一発生部位における臨床像の検討一

兵庫県立こども病院 脳神経外科

大坪 宏、坂本 敬三

小林 憲夫

神戸大学 第一病理

伊東 宏

一般に星細胞腫は良性腫瘍といわれているが、後頭蓋窩に発生すると、部位によりその臨床像と予後が全く異なっているので自験例を検討し報告する。

対象は 10 例で、脳幹に発生した 4 例と小脳に発生した 6 例である。これは自験の全星細胞腫 20 例のうち 50 % と半数を占め、後頭蓋窩脳腫瘍 41 例のうち 24 % であった。年齢は、1 才 10 ヶ月から 8 才までで平均 3.8 才。性別は女：男 = 8：2 と女児に多くみられた。初発症状は、脳幹では、頭痛が 2 例、外転・顔面神経麻痺が各 1 例。小脳では嘔吐、歩行障害、頭痛が各 2 例。初発症状から入院までの期間は両群でみると 1 ヶ月から 8 ヶ月と幅があるが、脳幹、小脳の各々の平均は 2.3、4 ヶ月と小脳がやや長い。そして脳幹の 2 例は、入院後急速に意識障害をきたして、昏睡状態に至ったが、小脳では、急激な症状の変化をみた例はなかった。腫瘍は 2 例を除いた 8 例は正中にあり、7 例が水頭症を伴っていた。嚢胞形成は小脳の 4 例と脳幹の 1 例に認められた。治療は脳幹では 3 例に V-P シェントを行い、1 例に試験切除を付加し、他の 3 例には放射線療法・化学療法を補足した。小脳は全例に腫瘍摘出術を施行し、4 例に放射線療法を行った。予後は、小脳の 2 例に再発を認められるが、術後 3 ヶ月から 13 年までと全例正常の生活を送っている。一方脳幹は術後 6 日から 1 年で全例死亡している。grade は脳幹のうち 3 例が剖検で 2、試験切除の例は 1 であった。小脳は全 6 例が 2 であった。

同じ星細胞腫が後頭蓋窩に発生しても小脳に発生するものは、良好な経過をとるものが多いが、脳幹のそ

れは経過が急激で、しかも摘出困難な部位のために手術が施行できない例が多い。しかし手術のみが、予後を左右するのではなく、未知の因子が潜在している可能性が考えられ、今後の研究が待たれる。

3) 著明な脳動静瘻を形成し、出血にて発症した malignant astrocytoma の症例

大阪医科大学 脳神経外科

萬野 理, 太田 富雄
松井 孝嘉, 岩田 隆

症例は59才女性で14年前に初めて全身痙攣発作を来したため、某院にて脳血管造影を施行するも異常は指摘されなかった。その後抗痙攣薬により痙攣はよくコントロールされていたが昭和59年12月初旬頃より右上下肢運動障害及び脳圧亢進症状を来したため入院となった。入院時、意識レベルは2、右不全片麻痺と軽度の運動性失語症を認めた。単純CTでは左前頭葉皮質下に周囲に強い浮腫を伴う出血を思わせる高吸収域を認め midline shift も認められた。増強CTでは単純CT上等吸収域であった部分が著明に enhancement を受けていた。左内頸動脈造影では、左前頭葉内に avascular area と hypervascular area が混在し、この hypervascular area はあたかも AVM の nidus 様に造影されていた。更に superior sagittal sinus へ流入する著明に拡張した early draining vein を認め frontopolar artery より feeder も認められた。以上のように CT、脳血管造影からは出血で発症し mass effect を来した AVM と見誤り易い所見を呈していた。12月25日腫瘍全摘術を施行した。病理組織標本では、腫瘍組織内に多数の血管を認め腫瘍細胞は pleomorphism 及び一部に mitosis を認めた。しかし endothelial proliferation, pseudopalisading, necrosis は認められず、Kernohan 分類の grade 3, malignant astrocytoma と診断した。術後 CT では enhancement をうける高吸収域はほとんど認められず、周囲の浮腫及び mass effect も軽減していた。左内頸動脈造影でも feeder は clipping され nidus 様の tumor stain もほぼ消失し draining vein も認められなかった。

〈考察〉脳血管造影上、AVM と malignant glioma は鑑別を要するが、本症例では feeder に著明な拡張がなく、病巣内の血管壁が不規則な点では malignant

glioma を示唆したが、drainer が著明に拡張していた点ではむしろ AVM に近い所見を呈していたと言える。又本例では出血を伴って、CT 及び脳血管造影でも著明な mass effect を認めたため、圧排所見が鑑別点となりえず、全体として AVM と見誤り易くなったと思われる。

4) 肝細胞癌の頭蓋骨転移

— 3 症例の検討 —

神戸市立中央市民病院 脳神経外科

中尾 哲, 山本 豊城
尾形 誠宏, 福光 太郎
伴 貞彦, 本崎 孝彦
佐藤 慎一, 大塚 信一

悪性腫瘍の頭蓋骨転移は、乳癌・前立腺癌・肺癌などでときに経験するが、肝細胞癌の頭蓋骨転移は稀である。われわれは、肝細胞癌の頭蓋骨転移の3症例を経験した。3症例ともに中年の男性で、それぞれ頭皮下腫瘍、多発性脳神経麻痺、腫瘍出血による硬膜外血腫と転移巣の症状で初発し、開頭術により肝細胞癌の頭蓋骨転移と診断した。

肝細胞癌の他臓器転移は、肺・リンパ節が多く、骨とりわけ頭蓋骨への転移は稀であるので報告し、本症の臨床的特徴について述べた。本症の臨床的特徴は、1) 頭蓋骨転移巣を初発症状とすることが多い；肝細胞癌は特異的な症状がなく初期診断が困難な場合が多く、一方頭蓋骨転移巣は比較的早期に症状を出しやすいと考えられる。

2) 転移巣は頭蓋内外へ進展する；板間から発生した転移腫瘍が主として頭蓋外へ進展すると、頭皮下腫瘍を形成し、頭蓋内へ進展すると硬膜外腫瘍を形成する。発生部位が頭蓋底では多彩な神経症状を呈する。

3) 転移腫瘍は原発巣同様、易出血性腫瘍である；われわれの1例は腫瘍出血による硬膜多血腫で発症したが、手術所見も易出血性である。

4) 神経放射線学所見はCTスキャンで強く contrast enhancement を受ける頭蓋骨腫瘍である；本症は頭蓋単純撮影では骨破壊性病変で、CTスキャンでは、iso-density から high-density を示し、contrast CT で強く enhancement を受ける。

5) 予後不良である；自験3例ともに早期に局所再発をきたし全身状態の悪化もあり死亡している。

5) 組織型が異なって同部位に再発した 小児脳腫瘍の1例 (oligodendroglioma? → ependymoma)

県立奈良病院 脳神経外科
星田 徹, 高橋 徳
岡崎 孜雄
奈良県立救命救急センター 脳神経外科
切石礼次郎, 寺田 秀興
青山 信房
清恵会病院 脳神経外科
藤田 豊久
近畿大学医学部 第2病理
橋本 重夫

Mixed glioma についてはよく知られている。我々は、初回の手術で腫瘍を肉眼的に全摘出し、oligodendroglioma と診断したが、3年後に全く同部位に再発し ependymoma と診断した症例を経験したので報告する。

症例は女兒で、6才時に右不全麻痺、脳圧亢進症状で入院した。CT 検査で、左側前頭葉優位に最大径7.6 cm の著明な増強効果を示す腫瘍がみられた。手術では、脳表は正常で皮質下5 mm に、境界明瞭で elastic hard であり易出血性の腫瘍がみられ、falx 下方を通過して右側へ進展していた。脳室との交通性はなく肉眼的に全摘出した。術後神経症状はなく、CT 上腫瘍も消失した。3年後に痙攣発作をきたして再入院した。神経学的に異常なく、CT 検査で同部位に、最大径5 cm の腫瘍再発あり。手術では、腫瘍は硬膜に癒着していたが、周囲の脳との境界は明瞭で、脳室との関連はみられず肉眼的に全摘出した。術後も神経症状なく、CT 上腫瘍は消失している。現在1年を経過しているが再発なく、抗痙攣剤投与下に元気に登校している。

病理組織所見：①初回；ほぼ均一な大きさ・形を呈し、極めて小型の細胞が緻密に均一に増生して sheath 状を示している。胞体は少なく細胞間には不鮮明である。ところどころに変性・壊死巣がみられるが、分裂像や石灰化はみられない。細い血管を伴った細い結合組織が、不規則・不完全に腫瘍細胞群を区分するように見えるところもあるが、何ら特徴なく小型の細胞が密に増殖を示しているところも多い。少数には、PAS 顆粒陽性の macrophage もみられ oligodendroglioma と診断した。②再発時；血管に富む結合組織の間質がよく発達し乳頭状・充実性に増殖している。Ependymal

rosette や perivascular pseudorosette がみられ、ependymoma と診断した。本例の場合、①2つの腫瘍が同部位に全く別個に発生した、②初回の取残しからの再発で ependymoma の形になった2つが考えられるが確証は得られていない。

6) Intracerebral melanoma を発生した neurocutaneous melanosis の1例

京都府立医大 脳神経外科
藤田 幸久, 恵飛須俊彦
法里 高, 伊林 範裕
田中 忠蔵, 藤本 正人
上田 聖, 平川 公義

Neurocutaneous melanosis は phakomatosis の一種で皮膚に多発性の色素性母斑があり、さらに髄膜の melanosis もしくは髄膜に原発する malignant melanoma を呈する症候群である。

患者は8才男児で生下時より全身に多数の色素性母斑があった。生後3ヶ月目より強直性痙攣発作を起こし、臨床症状より neurocutaneous melanosis と診断され、小児科で経過観察されていた。1984年8月11日左半身麻痺、頭痛、嘔吐、意識障害を主訴として救急外来受診した。CT スキャンおよび右総頸動脈撮影で右前頭頭頂葉皮質下出血を認めた。enhanced CT では明らかに enhance される部分はなく、血管撮影上も異常血管はなかった。術中の所見ではクモ膜が一部黄色に変色している外は、異常な色素沈着は見られず、血腫壁は硬く易出血性で、止血は非常に困難であった。血腫を全摘出し血腫壁を病理組織に供した。病理組織では N:C 比の大きい円形の核と明瞭な核小体を有している細胞が血腫に混じてあり、小数の細胞にはメラニン顆粒が認められ、amelanotic melanoma よりの出血と診断された。術後 Ga シンチでは他に異常な集積を認めず、Co 照射 (4504 rad) とインターフェロン・シメチジン併用療法を受けた。

Neurocutaneous melanosis は髄膜の melanosis が悪性化する率が高く、悪性化するとその平均予命は数ヶ月である。皮膚に巨大な、もしくは多数の色素母斑と神経症状を認めた際には neurocutaneous melanosis と考え定期的な観察を行う必要がある。また一たび悪性化した場合には、経過が急速であり迅速な処置を必要とする。

7) CT上脳室壁に沿って linear enhancement を認めた malignant astrocytoma の2例

奈良県立医科大学 脳神経外科

石田 泰史, 江口 隆彦
川田 和弘, 笹岡 保典
西谷 昌也, 飯田 紀之
宮本 誠司, 京井喜久男
内海庄三郎

清恵会病院 脳神経外科

藤田 豊久

今回我々は, malignant astrocytoma の経過中, 脳室壁に沿って linear enhancement を呈した2例を経験したが, 組織学的検索を行った結果, 1例は CSF seeding, 他の1例は直接浸潤により脳室上衣下への腫瘍細胞の invasion という, 様相を異にする結果を得たので, 両者を比較し若干の考察を加えて報告する.

症例1: 28才男性. 約1年前より automatism attack にて発症. CT にて左前頭側頭部に, mass effect を有する low density area を認め, 周辺部に軽度の enhancement effect を認め, 脳腫瘍の診断のもとに亜全摘術が施行された. 術後 synchronized chemoradiotherapy 施行され, 一旦社会復帰したが2年半後, 腫瘍再発で死亡した. 死亡直前の CT で, 両側側脳室壁に沿った, いわゆる linear enhancement 像と脳室拡大を認めた. そしてこの時 CSF 細胞診にて Papanicolaou grade III の結果を得た. 剖検標本での linear enhancement された部分の組織像は, 腫瘍細胞による ependymal layer の断裂を認め, 脳室周囲に著明な invasion を伴い, 腫瘍が直接脳室壁を侵し, CSF seeding をおこしたものと考えた.

症例2: 65才女性. 進行する記憶力, 見当識障害を主訴として精神科受診し CT にて脳腫瘍と診断され, 当科にて腫瘍1/3摘出術施行し術後 synchronized chemoradiotherapy 施行した. 一時的な disorientation の軽快をみたが6ヶ月後に再発で死亡. 死亡直前の CT にて両側側脳室壁に沿う linear type の enhancement 像を認めたため, CSF seeding と考えられたが, 組織学的検討の結果, subependymal に広がる腫瘍の invasion は認めるが ependymal layer には構造の乱れはなく subependymal invasion と結論した. そこでこの一見類似した linear enhancement pattern の CT 像を比較してみると subependymal invasion の所で

は, (1) hydrocephalus が著明でない, (2) linear enhancement の幅が比較的厚い, (3) enhancement area がすべて連続性を持っている, 等の点が CSF seeding との相異点としてあげられるのではないかと考える.

8) ACNU 動注療法における薬物動態について

京都大学 脳神経外科

奥村 禎三, 徳力 康彦
山下 純宏, 樺 篤
半田 肇

京大病院 薬剤部

岩川 精吾, 塚本 豊久
奥村 勝彦, 堀 了平

悪性脳腫瘍に対する化学療法剤としては, 血液脳関門を通過するニトロソウレア系抗腫瘍剤が広く使われている. われわれの施設では, ACNU の局所濃度を上げ, かつ副作用を減らすにはどのような投与経路が優れているかについて検討してきた. 今回 glioma を中心に静脈内投与と頸動脈内投与における ACNU の血中濃度, 腫瘍組織内濃度および髄液中濃度の時間的経過を比較した.

〈症例および方法〉 ACNU の濃度を測定した症例は17例で, 静脈内投与群は, 腫瘍組織内濃度測定が6例, 髄液中濃度測定が4例の計10例であり, 頸動脈内投与群は, 腫瘍組織内濃度測定が5例, 髄液中濃度測定が2例の計7例である. ACNU は 2-3 mg/kg を約3分間かけて投与した. 濃度測定は dichloroethane に抽出後, 当院薬剤部において高速液体クロマトグラフィーにて測定した.

〈結果〉 (1)血中濃度の変化を平均値でみると, 静注では5分値で $8 \mu\text{g/ml}$, 頸動注では $6 \mu\text{g/ml}$ 前後からいずれも漸減する傾向を示し頸動注の方が低く推移するが有意な差ではなかった. (2)腫瘍組織内濃度は, いずれも20分値でピークを示し頸動注の方が高い傾向を示した (静注で $2.7 \mu\text{g/g}$, 頸動注で $4.5 \mu\text{g/g}$). (3)髄液中濃度は静注, 頸動注とも腫瘍組織内濃度ほど上昇せず投与経路による差は認められなかった. (4)今回の測定では, 30分値までのデータが多かったため0分—30分での AUC (area under the curve, 曲線下面積) を 2 compartment model から算出した. 血中濃度の AUC では有意差がなかったが, 組織内濃度の AUC が頸動注で $170.5 \mu\text{g} \cdot \text{min/g}$, 静注で $55.8 \mu\text{g} \cdot$

min/g となり、ピーク時間での組織内濃度血中濃度比の AUC では頸動注が 2.104, 静注が 0.866 といずれも有意差を示した。

〈まとめ〉 ACNU は血液脳関門を通過し、かつ半減期が短いため一回目の循環での腫瘍組織への移行が良く全身を循環する濃度が低い。今回の測定により ACNU が頸動注に適していることが裏付けられた。

9) 髄腔内投与された ACNU の頭蓋内分布

—¹⁴C-ACNU autoradiography による検討—

大阪労災病院 脳神経外科

黄 祖源, 狩野 光将

大阪大学 脳神経外科

有田 憲生, 生塩 之敬

早川 徹, 永谷 雅昭

吉峰 俊樹, 最上平太郎

〈目的〉 私達は悪性 leptomeningeal tumor の新しい治療法として ACNU 髄腔内投与の妥当性について、従来よりその毒性及び動物実験における治療効果の面より検討してきた。今回は、¹⁴C-ACNU を tracer とする autoradiography 法によりその頭蓋内分布を観察した。

〈方法〉 体重 200 gr の SD 系正常ラット及び Walker 256 carcinosarcoma cell を大槽内に移植することにより作成した髄膜癌腫症ラットを用い、0.1 ml の蒸留水に溶解した 1 μ Ci の ethylene-¹⁴C-ACNU を経皮的に大槽内へ注入した。投与 5 分より 3 時間後にラットを屠殺し、厚さ 20 μ の脳切片より autoradiography を作成した。また、同時に大腿動脈留置カテーテルより経時的に採血し、血中 radioactivity を測定した。

〈結果〉 投与後 5 分では脳底部脳槽、迂回槽、海馬溝、半球間裂及びこれらに接する脳表層の深さ約 1 mm までに、高い radioactivity が認められた。投与後 30 分では radioactivity の分布は投与 5 分後のものと同様の傾向を示し、5 分後と比較すると density は明らかに低下した。その後 3 時間までこれらの部位の radioactivity はさらに低下し、それ以上脳深部への到達は認められなかった。Walker 256 carcinosarcoma cell 大槽内移植群では、移植後 3 日目及び 6 日目に autoradiography を行なった。切片の HE 染色では迂回槽、海馬溝などに数層より 10 層位の腫瘍細胞が増殖してい

ることが認められたが、¹⁴C-ACNU 投与 30 分後では radioactivity の分布は正常脳とほぼ同様であり、腫瘍細胞にも ¹⁴C-ACNU が到達していることが示された。なお、投与後の ¹⁴C 血中濃度は低く、約 10 分後にピークとなり、その後徐々に低下した。

〈結論〉 ラット正常脳においては、大槽内に投与した ¹⁴C-ACNU はクモ膜下腔及び脳表面に分布し、脳深部へは到達しない。髄膜癌腫症ラットでは、クモ膜下腔で数層増殖した腫瘍細胞にも、十分 ACNU が到達していることが示された。以上より、ACNU 髄腔内投与は、投与量を選べば、正常脳への毒性を最少限に抑え、しかも leptomeningeal tumor の治療法として妥当ではないかと思われる。

10) "Liposome encapsulated Adriamycin"

—in vivo model に対する効果—

神戸大学 脳神経外科

穀内 隆, 佐倉 秀行

伊地智昭浩, 峠本 勝司

玉木 紀彦, 松本 悟

第 20 回本研究会において、リポソーム封入アドリアマイシンの 9 L glioma 細胞に対する in vitro の効果を報告した。その結果は、アドリアマイシンのリポソームへの封入化によって、9 L glioma 細胞に対する殺細胞能が増強され、アドリアマイシンの細胞内取り込みが増大し、特に核への集積が増強する点であった。今回は、9 L glioma 細胞を Fisher 344 ラットの脳内に移植したモデルを用いて、リポソーム封入アドリアマイシンの効果、特に延命効果に関して報告する。

リポソーム封入アドリアマイシンの作製は、前回報告した方法で行い、9 L glioma 細胞脳内移植 8 日目に、以下の各群で治療実験を行った。実験群：1) コントロール群（無処置群）、2) アドリアマイシン単独投与群、3) リポソーム封入アドリアマイシン投与群、4) リポソーム単独投与群、および 5) リポソームとアドリアマイシンの混合投与群。尚、アドリアマイシンの投与量は、1.4 LD₅₀ 量 (3.3 mg/kg) を静脈内に投与した。また、腫瘍組織アドリアマイシンの経時的な定量を蛍光分光光度計にて行い、腫瘍組織アドリアマイシンの分布を蛍光顕微鏡にて観察した。

以上の結果、9 L ラット glioma model に対して、リポソーム封入アドリアマイシンは、アドリアマイシン

ン単独に比べて、有意な延命効果の増強を認めた。また、アドリマイシンのリポソームへの封入化によって、アドリマイシンの腫瘍組織への移行が高められ、同時に腫瘍内残存も遅延していた。

11) ヒト脳腫瘍の ^3H -thymidine による in vitro 標識の検討

京都府立医科大学 脳神経外科

伊林 範裕, 上田 聖

平川 公義

第2病理 北村 忠久

我々はヒト脳腫瘍の増殖態度と細胞形態を比較検討するために、 ^3H -thymidine による in vitro 瞬間標識を試みたので報告する。

〈方法〉 対象は malignant astrocytoma 1例, glioblastoma multiforme 5例, oligodendroglioma 1例, malignant lymphoma 1例, craniopharyngioma 1例である。手術時の生検標本を1mm大に細切し、6%仔ウシ血清添加 Eagle MEM 培養液に入れ、 ^3H -thymidine (10 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$) を加え、80%酸素3気圧下に37°C, 30分 incubate した。その後2%グルタルアルデヒド、2%パラフォルムアルデヒドにて浸漬固定し、型の如くエポン包埋し、その1 μ 切片にてオートラジオグラフを作製した。

〈結果及び考察〉 malignant astrocytoma, glioblastoma multiforme の腫瘍細胞の標識率は各々、2.4%、1.9~10.8%であった。craniopharyngioma の標識率は0.5~1.0%であった。oligodendroglioma、及び malignant lymphoma では標識細胞をごく少数認めた。glioblastoma multiforme において血管内皮細胞は一部標識された。標識された腫瘍細胞と血管の分布の間には、はっきりとした傾向を認めなかった。multinucleated cell の一部に標識細胞を認めた。

in vitro 標識は、その方法上標本の大きさに制約を受ける。又 in vivo の標識率と単純に比較はできないが、ヒト脳腫瘍の増殖態度を簡便に知ることができ、又電顕観察を含めた形態観察が可能で、脳腫瘍の生長解析に有用な方法を考えられる。

12) ヒトグリオーマ特異的キラーT細胞による局所的免疫療法へのアプローチ(第3報)

京都大学 脳神経外科

宮武 伸一, 山崎 俊樹

山下 純宏, 半田 肇

京都大学 ウイルス研究所病理部門

難波雄二郎, 花岡 正男

〈目的〉 悪性グリオーマに対する局所の特異免疫療法の治療実験モデルを考案した。ヒト脳腫瘍を頭蓋内に移植した担腫瘍ヌードマウスを作成し、腫瘍特異的キラーT細胞(CTL)を移入し、平均生存期間の延長を認めたので報告する。

〈対象及び方法〉 ヒト株化グリオーマ細胞と患者自家リンパ球とを混合培養し、1週間後より recombinant IL2 を加えることにより、腫瘍特異的キラーT細胞を誘導した。先ず in vitro におけるキラー活性を調べ、その後ヌードマウス右前頭部にこれら株化グリオーマ細胞と CTL を同時移植し(Winn's assay)、平均生存期間(MST)を調べた。次に株化グリオーマ細胞移植後4日目に CTL を同部位に移入し(local adoptive transfer)、MSTを検索した。又、担腫瘍マウス及び各治療群マウスの脳をとり出し、組織学的検索を行った。

〈結果〉 Winn's assay では治療マウスは、腫瘍単独移植群と比して、MST は最高3倍近く延長した。しかしながら、HeLa 細胞と CTL を同時移植しても MST の延長は認められなかった。又 CTL を local adoptive transfer したマウスも腫瘍単独移植群と比して若干ながら延命していた。組織学的検索を行なうと、リンパ球様細胞の腫瘍組織への浸潤がみられ、治療群では未治療群に比して壊死像が目立っていた。

〈結論〉 In vitro のみならず in vivo においても、グリオーマ特異的キラーT細胞の抗腫瘍効果が認められた。今後、このグリオーマ特異的キラーT細胞による adoptive immunotherapy を行ってゆきたい。

13) ヒト recombinant IL-2 (r IL-2) により誘導された LAK 細胞の抗腫瘍効果

大阪大学医学部 脳神経外科

岡本 裕, 清水 恵司

宮尾 泰慶, 生塩 之敬

松井 豊, 早川 徹

若山 暁, 津田 信幸

最上平太郎

悪性腫瘍の治療法には、手術、放射線療法、化学療法などがあるが、免疫療法もその一つで古くから試みられている。最近では悪性腫瘍に特異的に殺作用能を有するエフェクター細胞を誘導し、抗腫瘍効果を狙う、受動免疫療法 (adoptive immunotherapy) も精力的に行われている。そこで我らは interleukin 2 (IL-2) で誘導された lymphokine-activated killer (LAK) 細胞の抗腫瘍効果について有意な結果が得られたので報告する。

LAK 細胞は C57BL/6 マウスの脾細胞を complete medium に 5×10^6 /ml の濃度に浮遊させ、recombinant IL-2 (rIL-2, タケダ製薬株式会社より提供) を 10 単位/ml 添加し、3, 4 日培養して得た。標的細胞は、同系腫瘍の 203 glioma, EL-4 thymoma, 異系腫瘍の NK-sensitive な YAC-1 T cell lymphoma, NK resistant な P-815 mastocytoma 更にマウスの胎児脳から得られた glioblast を用いた。細胞障害試験は、4 時間 ^{51}Cr release assay 法を用いた。

LA に細胞は、同系腫瘍 203 glioma には 50% の殺作用を示すが、正常細胞の glioblast には全く殺作用を示さなかった。また LAK 細胞は 203 glioma だけでなく YAC-1, R 815 にも殺作用を示した。更に、NK 活性が強い CBA/J マウスの脾細胞を用いて細胞障害試験を行ったところ YAC-1 には 80% 以上の殺作用を示すものの、P-815 には 10% しか殺作用を示さず、203 glioma には更に低い 3% の殺作用しか示さなかった。又 LAK 細胞の誘導段階で、抗 Thy 1.2 と補体で前処理すると、上述の殺作用能が消失する事から、LAK 細胞は T 細胞群に属すると考えられる。

以上 IL-2 にて、悪性腫瘍に特異的に殺作用を示す LAK 細胞が容易に誘導できる事が実証され、又この LAK 細胞は T 細胞群に属し NK 抵抗性腫瘍に対しても殺作用能を有すると考えられる。更に LAK 細胞は臨床面における adoptive immunotherapy の有力な担い手になりうると期待される。

14) 脳腫瘍患者における LAK 細胞の誘導とその抗腫瘍性 (rIL-2 と OK432 との比較において)

大阪大学医学部 脳神経外科

清水 忠司, 宮尾 泰慶
岡本 稔, 松井 豊
生塩 之敬, 若山 暁

早川 徹, 津田 信幸
最上平太郎

Interleukin 2 (IL-2) により誘導された lymphokine activated killer (LAK) 細胞が、免疫学的に特殊な部位である脳実質より発生するグリオーマに対し、抗腫瘍効果を有するかどうかを調べた。標的細胞として、当教室で樹立した ONS-12, -20, -44 ヒトグリオーマ株を用い、対称として NK-sensitive K 562 erythroid cell を用いた。また正常細胞として、患者末梢リンパ球の phytohemagglutinin (PHA) blast を用いた。LAK 細胞誘導薬剤として、ヒト recombinant IL-2 (rIL-2, タケダ薬品工業株式会社より提供) と溶連菌製剤である OK-432 を用いた。LAK 細胞は、分離したリンパ球を complete medium に 2.5×10^6 /ml の濃度に浮遊させ、 $10 \mu\text{ml}$ の rIL-2 あるいは $0.05 \text{ K.E.}/\text{ml}$ の OK-432 を加え、72—96 時間培養したものを用いた。また LAK 活性は、4 時間の ^{51}Cr release assay で測定した。rIL-2 で誘導したグリオーマ患者の ONS-12, -20 細胞に対する LAK 活性は、健康人の 50—70% 程度の殺細胞能を示し、自己の脳腫瘍に対しては、約 30% 程度の殺細胞能を示した。しかし、PHA blast に対しては、ほとんど細胞障害を示さなかった。またグリオーマ患者の γIFN の産生能を PBI test (PBL γIFN Induction test) で調べると、健康人の場合 $5.367 \pm 525 \text{ u/ml}$ であるのに対し、グリオーマ患者は $198 \pm 66 \text{ u/ml}$ と低値を示した。また OK 432 で誘導した LAK 活性は、健康人の場合、rIL-2 で誘導された LAK 活性の約 70% であった。またグリオーマ患者の場合、OK 432 で誘導される LAK 活性は、50% から数% と低値を示し、 γIFN の産生能と良く相関した。以上の様な LAK 活性は、抗 Leu-7, 抗 OKT-3, 抗 OKT-8 モノクローナル抗体にて、活性の低下が認められた。すなわち LAK 細胞は、Leu 7⁺, OKT 3⁺, OKT 8⁺ であった。

〈結論〉 1) rIL-2, OK 432 にて、健康人のみならずグリオーマ患者も LAK 活性を誘導した。

2) グリオーマ患者は、 γIFN 産生能が障害されており、OK 432 による LAK 誘導能は、 γIFN の産生能とよく相関した。3) LAK 細胞は、Leu-7⁺, OKT-3⁺, OKT-8⁺ 活性であった。

15) 原発性頭蓋骨造血器腫瘍の微細構造

関西医科大学 脳神経外科

河本 圭司, 稲垣 隆介
岡 信行, 小田 恭弘
藤原 浩章, 松村 浩

頭蓋骨に原発性に発生する血球細胞から成る腫瘍は、個々の疾患として報告されているが、それらを造血器腫瘍として取り上げられ論じられることは少ない。円形細胞を主体とした腫瘍の場合、時には組織診断も困難なことがある。我々は、頭蓋骨に発生した種々の血球細胞から成る腫瘍を、レントゲン検査、光顕とともに、電顕的観察を中心として、それらの微細構造上の特徴を比較検討した。

(Eosinophilic granuloma) 光顕では円形細胞が密集し、好酸球細胞が大多数を示し、電顕では好酸球細胞に多数の好酸球顆粒、組織球細胞にはランゲルハンス顆粒、周辺骨には phagocyte, リンパ球、形質細胞がみられた。(Hand-Schüller-Christian 病) 光顕では円形細胞が壊死組織と線維組織内に密集し、一部 foamy cell, 好酸球細胞を認め、電顕ではランゲルハンス顆粒を有する組織球を認めた。

(Myeloma) 光顕では円形細胞が密集し、電顕では核を囲むように層状の粗面小胞体が発達した形質細胞であった。

(Granulocytic sarcoma) 光顕では顆粒球様細胞で、電顕では好酸球の未熟な形が大部分みられた。

(Lymphoma) 光顕では円形細胞が密集し、クロマチンに富むリンパ球様細胞で、一部に好酸球細胞があり、電顕的には核小体が明瞭で、ランゲルハンス顆粒はみられなかった。

〈結語〉①原発性頭蓋骨の造血器腫瘍は、一種類の血球細胞が主体となり増殖するが、他の血球細胞も混じている。②造血器腫瘍の組織学的鑑別診断には電顕的検索が有用であった。

16) Intracranial embryonal carcinoma

神戸大学医学部 脳神経外科

白瀧 邦雄, 藤原 潔
松本 悟

現在、頭蓋内 germ cell tumor において germinoma は放射線治療に最もよく反応し、永久治癒も可能であるのに対し、non-germinomatous germ cell tumor は増殖も早く、放射線治療にも抵抗を示す腫瘍であるとされている。我々は2例の頭蓋内 germ cell tumor において、non-germinomatous germ cell tumor の一

つである embrional carcinoma と germinoma の発生について、形態学的に若干の考察を加える事ができたので発表する。

症例1は13才、男児。松果体部にくるみ大の腫瘍が認められたので、開頭にて腫瘍の部分摘出術が行われた。患児は術後放射線照射を受け、初回には著効を示すも結局は発症後1年3カ月で死亡した。

光顕像は未分化な腫瘍細胞が散在性に配列するも、その中にはっきりした腺様構造は認められなかった。電顕像では、annulate lamellae やよく発達した Golgi 装置を含んだ腫瘍細胞 (germinoma cell) のほかに、microvilli を有し、わずかに管腔形成の傾向を示す細胞 (embryonal carcinoma cell) が認められた。免疫組織化学的には AFP, HCG 共に陰性。未分化な embryonal carcinoma (又は anaplastic germinoma) と考えられた。

これに関連して、8才、女児の透明中隔から発生したと思われる、embryonal carcinoma, germinoma, choriocarcinoma の要素を含んだ mixed germ cell tumor においても、症例1と同様に、germinoma cell と embryonal carcinoma cell とが認められた。

以上、2例の germ cell tumor において、germinoma cell と embryonal carcinoma cell とが形態学的に区別されたが、その両者の発生は Teilum's concept に従うものと考えられる。× germ cell tumor における germinoma (germinoma cell), embryonal carcinoma (embryonal carcinoma cell) の確認は、両者に生物学的活性における差違が存在するため、臨床上重要と思われる。

17) Immunohistochemical analysis of lymphocyte subpopulations in central nervous system tumors

京都大学 脳神経外科

Jonathan T. Paine

山崎 俊樹, 宮武 伸一
山下 純宏, 半田 肇

In order to investigate the lymphocyte subpopulations in a number of brain tumors via immunohistochemical techniques, we studied five glial tumors (two glioblastomas, two astrocytomas, and one oligodendroglioma), and five meningeal tumors; six metastatic tumors including 3 cases of adenocarcinoma, one renal cell carcinoma, one malignant melanoma, and one germinoma; and a cranio-pharyngioma and an acoustic neuroma. Attention was directed to the T-lymphocyte

subpopulation with LEU monoclonal antibodies. LEU 1 and Leu 4 were used to identify the pan-T population, LEU 2 recognized cells which were either cytotoxic or suppressor in nature, and LEU 3 identified the helper/inducer population. In frozen sections of the surgical specimen primary antibody was followed by a secondary biotinylated antibody, which in turn was recognized by an avidin-peroxidase complex. The positive cells displayed brown, granular surface staining in addition to nuclear counterstaining. The degree of infiltration was graded by R representing rare cells stained, and 1, 2, and 3 representing 1-5% (minimal), 5-10% (moderate), and 10-25% (marked) cells stained per field, respectively.

The glial tumors demonstrated lymphocytic staining in 3 out of 5, or 60%, of the specimens studied. The staining was graded as 2 in these cases, with all samples showing a LEU 2 predominance. The stained cells were predominantly within the parenchyma of the tumor. The meningeal tumors showed lymphocytic staining in 2 out of 5, or 40%, of cases; one case was graded 1 and the other was graded 3. The predominant pattern was interstitial and again a LEU 2 predominance was seen. The metastatic tumors showed staining in 5 out of 6 specimens, with 2 specimens showing marked, two moderate, and one minimal staining. The tumors showed both perivascular and intraparenchymal staining, and two cases showed LEU 3 predominance. The craniopharyngioma showed marked perivascular staining with LEU 3 predominance, while the acoustic neuroma showed no infiltration.

In conclusion, we were able to demonstrate an extensive infiltration of lymphocytes into a number of tumors and to show a trend toward increasing incidence and degree of lymphocytic infiltration paralleling increasing malignancy and exposure to the systemic immune system.

18) ヒト脳腫瘍における vimentin および glial filament の分布様式の免疫組織化学的研究

大阪厚生年金病院 脳神経外科

丸野 元彦, 尾藤 昭二

大阪大学脳神経外科

吉峰 俊樹, 生塩 之敬

早川 徹

Jamshid Jairshidi

有田 憲生, 最上平太郎

中間径 filament のうち glial filament は glia 細胞に特異的に存在している。一方, vimentin filament は正常成熟組織では主に中胚葉系細胞にみられるが, 未分化な組織では他の胚葉起源の細胞にも存在することが認められている。この種の中間径 filament については, 近年細胞生物学的研究が進んできたが, 脳腫瘍組織における出現様式についてはまだ十分な知見が得られていない。我々は, 前回の本研究会において ethylnitrosourea (ENU) 誘発 rat 脳腫瘍における vimentin および glial filament の分布様式について報告した。今回はさらにヒト脳腫瘍におけるこれらの分布様式を免疫組織化学的に検討した。

手術により得た35例のヒト脳腫瘍切片に対して, 抗 vimentin あるいは抗 astroprotein (GFAP) 血清を用いた酵素抗体法 (PAP, ABC 法) を施行した。

間葉系起源と考えられる meningioma はすべて astroprotein (GFAP) 陰性, vimentin 陽性を示した。正常 rat の ependymal cell は vimentin 陽性を示した。このことは, 正常成熟組織においても glia 細胞の一部に vimentin filament が存在することを示している。Ependymoma では astroprotein (GFAP) は陽性～陰性とさまざまな反応を示したが, vimentin はほとんどの細胞に陽性であった。Benign astrocytoma にくらべ, glioblastoma などの悪性 glioma では astroprotein (GFAP) 陽性細胞が減少傾向を示すのに対し, vimentin 陽性細胞は増加傾向を示した。また周辺脳における反応性 astrocyte は astroprotein (GFAP) 強陽性を示したが, vimentin は弱い反応性を示すにとどまった。

本研究により, 脳腫瘍とくに glioma において vimentin が存在することが明らかとなった。Vimentin filament は glial filament と異なり, 反応性 astrocyte や benign astrocytoma にくらべ glioblastoma などのより悪性な腫瘍においてより豊富に存在する傾向が見られた。このような中間径 filament の発現様式の検討は, 腫瘍性格のより詳細な把握に有用と考えられた。

〔特別講演〕

癌遺伝子と腫瘍

京都大学ウイルス研究所

畑中 正一教授